FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1975

No 44

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

Mr. Gilles-Patrice TISSERAND

Né le 12 Avril 1950 à PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE CRITIQUE DU ROLE DU TABAC ET DE L'ALCOOL DANS LA GENESE DU CANCER MALPIGHIEN DE L'OESOPHAGE

à partir de 93 cas recrutés dans la région parisienne

Président : Monsieur M. CONTE Professeur de Gastro Enterologie

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ANNEE 1975 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par Monsieur Gilles-Patrice TISSERAND

né le 12 Avril 1950 à PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et publiquement soutenue le :

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ETUDE CRITIQUE DU ROLE DU TABAC ET DE L'ALCOOL DANS LA GENESE DU CANCER MALPIGHIEN DE L'OESOPHAGE

à partir de 93 cas recrutés dans la Région Parisienne.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur M. CONTE Professeur de Gastro-Entérologie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Professeurs Titulaires

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	ANDRE R.	Hematologie	MM.	GOSSET J.	Chirurgie
	BRICOUT F.	Bactério-Virologie		GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	BRISSAUD H.	Pediatrie		HUGELIN A.	Physiologie
	BROCARD R.	Medecine		LAPLANE R.	Pediatrie
	CATINAT J.	Cardiologie		LE LORIER G.	Obstétrique
	CERBONNET G.	Chirurgie		LOEPER J.	Med. Experim. et Immunologie
	CHALUT J.	Radiologie			
	CHERIGIE E.	Radiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CHIGOT P.L.	Chir. Infantile		MAROIS M.	Histologie
	CONTAMIN F.	Neurologie		MERGER R.	Obstétrique
	CONTE M.	Medecine		MILHAUD G.	Biophysique
	DAGUET L.	Bactériologie		NICK J.	Neurologie
	DEBRAY J.	Medecine		ORCEL L.	Anat. Pathologique
	DRY J.	Medecine		PERRAULT M.	Medecine
	DUHAMEL G.	Hematologie		PICARD J.	Biochimie
	FLABEAU F.	Chirurgie		POLONOVSKI C.	Pédiatrie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GIRARD F.	Physiologie		RICHET G.	Nephrologie

Professeurs sans Chaire

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	ARDAILLOU R.	Physiologie	MM.	MALAFOSSE M.	Chirurgie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie		PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie
MM.	GUIRAUDON G.	Anatomie		ROUX C.	Embryologie
	LASFARGUES G.	Pédiatrie		WARGON H.	Med. Experimentale

.../...

MAITRES DE CONFERENCES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	AKOUN G.	Médecine	MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	ALBY J.M.	Psychiatrie		KRULIK M.	Médecine Générale
	AMSTUTZ P.	Réanimation		LAUGIER A.	Radiologie
	APOIL A.	Orth. Traumat.		LEVY V.G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmologie		MENSCH B.	Biophysique
MM.	ATTAL C.	Pédiatrie		MERY J.P.	Néphrologie
	BAUX S.	Chirurgie	Mme	MIGNON F.	Néphrologie
	BOURY G.	Chirurgie	MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie		NICOLLE M.	Neurologie
	CHOUARD C.	O.R.L.		OPOLON J.	Médecine
	CLOAREC M.	Médecine		PAQUELIN F.	O.R.L.
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		PISSARO B.	Médecine Prévent.
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio.		RAMPINI C.	Biochimie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	DOYON D.	Radiologie		ROLAND J.	Anat. Path.
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		SALAT J.	Obstétrique
	GAUTIER H.	Physiologie		SALMON C.	Hématologie
	GRUNER M.	Chirurg. Infant.		SANTARELLI J.	Obstétrique
	GUILMET C.	Anesthésiologie		WEINMAN S.	Biochimie
	HERMAN D.	Médecine		WITCHITZ	Cardiologie
	HUGUET C.	Chirurgie			

	BARRITAULT L.	Biophysique (ff)	THOMAS M.	Médecine (ff)
	BODIN F.	Médecine (ff)	VERGEZ P.	Bactériologie (ff)
	BIGOT R.	Radiologie (ff)		

ENSEIGNANTS ASSOCIES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

M.C.A.	M. ELIAKIS	Médecine Légale

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie Biochimique

.../...

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM. ETIENNE
LEGRAND
BERTHET
FASANO
ROISIN
VIALAS

MM. BENSAUDE
DUPUIS
MICHAUD
CRIMAIL
WEILL
FORTESA

MM. ZENATTI
NATALI
ROMEO
LAMBERT
CHASSERANT
Mme TAQUET

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	BRUEZIERE	Chirurgie Infantile	MM.	DUNET	Endocrinologie
	CRISTOL	Cardiologie		LOFREDO	Obstétrique

ATTACHES D'ENSEIGNEMENT

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	MIGNOT	Neurologie
	COUVREUR	Thérapeutique		SAUVAN	Cardiologie
	DES LAURIERS	Neurologie		VANNIER	Pneumologie
	GALOUEDEC	Pneumologie		POULET	
	ABITBOL			RACHINEL	
	MARTEAU			DUCAN	
	GAMERMANN			LEWKOWICZ	
	JOANNIDES			MEILLAUD	
	MAUGENEST				

à mon père,

le Docteur Henri TISSERAND

à qui je dois tout et qui a su,
à force de patience, m'apprendre
la prudence et la modestie dans
l'exercice de la médecine,

à ma mère,

qui m'a appris la vie,

à mes grands-pères,

Henri TISSERAND

et le Général Theophile PELLEGRIN

qui m'ont tous deux donné la vie
et que j'aurais tant voulu connaître,

à tous ceux que j'aime,

à mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur CONTE

Dans le service duquel j'ai eu, en tant qu'étudiant hospitalier, l'honneur de bénéficier de son enseignement,

Et qui, à la grande bienveillance qu'il a toujours témoignée à mon égard, ajoute celle de bien vouloir présider le jury de ma thèse.

A sa consultation, il m'a appris son Art de Clinicien. Son exemple, ainsi que ses précieux conseils, guideront mes pas tout au long de ma carrière.

à mon Maître, Monsieur

le Professeur LOYGUE

Chef du service de Chirurgie Digestive

et Doyen de la Faculté Saint-Antoine,

Qui sait toujours concilier

indulgence et autorité

et que je remercie pour la qualité

de son enseignement.

à mon Maître le Professeur MALAFOSSE
Professeur de Chirurgie à la Faculté
de Médecine de Paris,

Dont j'ai toujours admiré les qualités tant humaines que professionnelles, et qui m'a montré le respect de l'être humain.

- P L A N -

* Introduction

* I°- Exposé du matériel d'étude :

a) Critères de sélection des dossiers

b) Liste des observations utilisables avec :

- Indice tabagique
- Indice Ethylique
- Antécédents personnels (médicaux)
- Antécédents familiaux (hérédité)

c) Légende des signes employés dans les tableaux précédents (et liste des différentes maladies associées chez nos malades).

* II° - Etude critique de l'hérédité :

a) Recherche d'un facteur familial

b) Recherche d'un facteur racial

* III°- Etude critique du rôle du tabac :

a) Enoncé des résultats concernant le tabagisme seul chez nos malades.

b) Premières constatations

c) Résultats de l'enquête sur le tabagisme dans la population.

d) Comparaison des consommations de tabac des deux populations de malades et de personnes interrogées.

e) Comparaison avec la consommation d'une population de 1435 personnes.

f) Analyse de l'age des malades

* IV° - Etude critique du rôle de l'alcool :

a) Enoncé des résultats concernant l'alcoolisme chez nos malades.

b) Premières constatations

c) Résultats de l'enquête sur l'alcoolisme dans la population.

d) Comparaison des consommations d'alcool dans les deux populations de malades et de personnes interrogées.

* V°- Etude de l'association Alcool-Tabac

* CONCLUSION

* Appendice (rappel statistique)
* Bibliographie.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

- Le cancer de l'oesophage est l'affection la plus grave du tube digestif.

- Sa fréquence en France, déjà élevée (2° rang en Europe aprés la Suisse) ne cesse de s'accroître, comme le montrent les travaux récents.

- Les méthodes thérapeutiques, si elles obtiennent aujourd'hui quelques rémissions, ne sont encore que palliatives et par là-même décevantes.

- Depuis plusieurs années le tabac est incriminé à des degrés divers en cancérologie.

La cancérologie digestive ne fait pas exception, et l'objet de cette étude est de confirmer le rôle de cette substance sur l'oesophage.

-Le tabac ne peut influencer que les cancers malpighiens (comme le cancer des bronches, du larynx ou de la vessie par exemple). C'est la raison pour laquelle nous n'avons considéré dans cette étude que les carcinomes malpighiens épidermoides de l'oesophage confirmés histologiquement.

- En parallèle, nous étudierons à plusieurs reprises l'action de l'alcool, car l'expérience nous a montré qu'en bien des cas elle était indissociable de l'action du tabac.

I°- EXPOSE DU MATERIEL D'ETUDE -

a) Critères de sélection des dossiers :

Parmi les dossiers du service, nous avons dénombré 164 dossiers de malades atteints de cancer de l'oesophage, qui se répartissent comme suit :

12 femmes	soit:	7,32 %
152 hommes	soit:	92,68 %

Comme l'objet de cette étude est le carcinome malpighien épidermoide, nous avons dû éliminer les dossiers de :

- 3 femmes et 44 hommes

pour histologie non précisée explicitement. (nous avons rejeté certains dossiers où l'endoscopiste diagnostiquait un C.M.E. sans que la biopsie parfois impossible techniquement pût en faire la preuve, et où l'examen histologique de la pièce opératoire n'avait pas été effectué.)

- 12 hommes

parce que le compte-rendu anatomo-pathologique révélait un adénocarcinome ou un carcinome anaplasique.

De la même manière, nous avons éliminé 12 autres dossiers (8 hommes et 4 femmes) qui ne renfermaient pas suffisamment de renseignements sur la consommation de tabac du malade.

Il reste donc à étudier :

5 dossiers de femmes et 88 dossiers d'hommes

dont nous communiquons la liste ci-après.

NOM	Age	Tabac	Alcool	Antécédents	Hérédité
1. ROS.	70	0	0	—	
2. DES.	74	10	0	D1.C1.C2.N1.	
3. AUB.	44	10	100	——	
4. COS.	62	15	150	D4.D5.	
5. LAV.	64	20	50	P1.C4.D1.	
6. PAS.	47	0	0	—	
7. DAU.	48	0	120	D6	H1
8. GRA.	57	0	0	C2.P1	
9. MAG.	68	0	200	C5	
10. LEC.	70	0	80	C4.E1	
11. REM.	74	0	100	P1	
12. MAS.	59	5	150	——	
13. GAE.	79	5	100	——	
14. URZ.	48	8	50	——	
15. BAR.	42	10	0	D7	
16. COR.	48	10	200	D4	
17. COL.	48	10	100	——	
18. THO.	53	10	50	E1	
19. LON.	57	10	200	E2.D6	
20. GAU.	62	10	50	E1	
21. SIK.	67	10	50	——	
22. SAC.	67	10	200	D2.D4	
23. GRO.	68	10	100	C4.E1.C3.C6.	
24. PET.	70	10	100	P1.D1	H2
25. CHA.	71	10	150		
26. PRE.	37	15	200		
27. REF.	57	15	200		
28. SEN.	61	15	50		
29. DOR.	65	15	150		
30. CAL.	78	15	120		H3
31. HEU.	39	20	150		
32. PER.	40	20	150		
33. SAN.	42	20	50	D3	
34. DAV.	42	20	200	D4	

NOM	Age	Tabac	Alcool	Antécédents	Hérédité
35. LER.	43	20	150	----	
36. PET.	47	20	100	ORL1.P1	
37. REN.	50	20	150	P1	
38. LER.	52	20	200	D2	
39. RIC.	53	20	250	D4++	
40. SOU.	54	20	80		
41. KER.	54	20	150	D1.ORL1	
42. PAS.	57	20	100	E1	
43. GRA.	58	20	150	----	
44. PAQ.	58	20	150	P1.ORL3	
45. GOA.	59	20	150	ORL1	
46. JAC.	60	20	150	d1	
47. SAL.	60	20	150	P3	
48. BED.	60	20	200	E1	
49. MAN.	61	20	100	----	
50. BOU.	62	20	120	----	
51. KOV.	62	20	100	----	
52. VIN.	63	20	60	D3	
53. DEV.	65	20	150	ORL2	
54. DAN.	65	20	270	----	
55. BEL.	66	20	100	P2	
56. DUP.	66	20	100	D4	
57. MOR.	66	20	100	P2	
58. SCH.	66	20	300	----	
59. BON.	67	20	150	----	
60. HUM.	67	20	150	----	
61. ROS.	69	20	140	P1	
62. DAN.	69	20	200	----	
63. CES.	72	20	150	----	
64. HAR.	72	20	200	----	
65. RAU.	75	20	200	C3	
66. LAU.	76	20	100	----	
67. UGE.	58	25	200	D4	
68. DIR.	49	25	200	ORL2	
69. CHE.	61	25	200	E1.E2.P2	

NOM	Age	Tabac	Alcool	Antécédents	Hérédité
70. BOU.	73	25	100	D8	
71. THI.	38	30	200	H4	H4
72. SAN.	44	30	100	D1.P2	
73. RAF.	44	30	150	C3r	
74. WAR.	50	30	200	P2	
75. BOT.	52	30	200	D4.ORL2	
76. LER.	52	30	200	D2.D4.	
77. MOR.	58	30	100	ORL2	
78. JAC.	58	30	150	——	
79. HAL.	60	30	150	——	
80. CHE.	61	30	150	E1.ORL1	H5
81. SOU.	66	30	100	——	
82. DER.	67	30	150	D4.P1.P2	
83. KOL.	82	30	170	C6.d2	
84. ETI.	35	40	0	psychiatrie	
85. MIL.	41	40	180	D2	
86. FER.	49	40	200	C4	
87. GEO.	50	40	100	——	
88. DAL.	69	40	100	——	
89. LEL.	63	40	300	D4	
90. LER.	64	40	200	D4.P1	
91. BAU.	52	50	250	D2.E1.E2	
92. FRE ,	64	50	100	D6	
93. DEN.	71	30	100	E2	
94. CAV. ♀ +	61	?	150	——	
95. BAR. ♀ +	67	?	?	D8.P2	
96. SUC. ♀ +	79	?	?	——	
97. POI. ♀ +	86	?	?	——	
98. CAB.	42	?	?	ORL3	
99. FAV.	53	?	200	——	
100. PIE.	61	?	?	P1	
10I. REN.	61	?	grand	D4.E1 + Hémochromatose	
102. BEG.	66	?	?	——	
103. PAT.	66	?	?	——	
104. FRI.	68	?	faible	E1	
105. PAS.	73	?	?	——	

c) Légende des signes employés dans les tableaux précédents:

Tabac: indice tabagique;;exprime la quantité moyenne de cigarettes fumées quotidiennement.(pour les rares sujets fumant cigare ou pipe, la quantité de tabac a été convertie en nombre de cigarettes en prenant: 1 cigarette égale 1 gramme de tabac.)

Alcool: indice éthylique; exprime la dose moyenne d'alcool absorbée tous les jours par le malade.
l'indice 100 égale 1 litre de vin à 10°

Antécédents: antécédents médicaux du malade qui se répartissent comme suit:

D. digestifs:

D1: ulcère gastrique	5 cas
D2: ulcère duodénal	5 cas
D3: gastrectomie	2 cas
D4: cirrhose (laparoscopie)	13 cas
D5: pancréatite calcifiante	1 cas
D6: oesophagite	3 cas
D7: mégaoesophage	1 cas
D8: hernie hiatale	2 cas

ORL. pathologie O.R.L.:

ORL1: infestion chronique	4 cas
ORL2: cancer larynx ou trachée	4 cas
ORL3: adénopathie cancéreuse préexistente	1 cas

C. cardiologie:

C1: infarctus	1 cas
C2: insuffisance cardiaque	2 cas
C3: artérite r=Raynaud	4 cas
C4: H.T.A.	4 cas
C5: arythmie complète	1 cas
C6: coronarite	2 cas

P. pneumologie:

P1: bronchite chronique	11 cas
P2: T.B.C. pulmonaire ou autre	7 cas
P3: trachéite chronique	1 cas

N. neurologie

N1: Parkinson	1 cas

E. endocrinologie

E1: obésité	11 cas
E2: diabète	4 cas

d. dermatologie

d1: eczema récent	1 cas
d2: psoriasis	1 cas

Hérédité: antécédents familiaux du malade

(seuls ont été retenus les cas particuliers d'hérédité cancéreuse en pathologie digestive)

H1: père du malade décédé d'un cancer de l'oesophage à l' age de 45 ans

H2: mère du malade décédée à 39 ans d'un cancer des intestins

H3: père du malade décédé d'un cancer de l'oesophage et soeur décédée de leucémie

H4: père décédé d'un cancer de l'oesophage

H5: frère décédé d' un cancer du larynx

Nous avons ainsi classé:

de 1 à 5: femmes à indice tabagique connu (IT)
de 5 à 93: hommes à IT connu
de 94 à 97: femmes (♀) à IT inconnu
de 98 à 105: hommes à IT inconnu

(ces 105 malades ont un carcinome malpighien épidermoide confirmé par l'anatomie pathologique.)

IIº- ETUDE CRITIQUE DE L'HEREDITE -

a) Recherche d'un facteur familial :

Le Professeur J.J. Dubarry a exposé au Congrés International de Gastro-Entérologie de Tokio en 1966 2 cas de cancers familiaux au niveau de l'oesophage :

- la famille LEG. : les parents n'ont eu que deux fils tous deux atteints à l'oesophage.
- la famille BRIT. : les parents ont eu trois fils
  * le premier atteint d'un K. oesophagien
  * le second atteint d'un K. de l'oropharynx
  * le troisième atteint d'un cancer de l'estomac.

Mais il n'est pas fait mention de leur consommation de tabac et d'alcool.

La littérature rapporte également les cas de deux familles atteintes de tylose (hyperkératose palmo-plantaire) où l'on retrouve une incidence trés élevée de cancer oesophagien sans pouvoir l'expliquer, car d'autres familles de tylotiques ne sont pas particulièrement touchées.

De notre côté, dans notre étude portant sur les 96 dossiers de carcinomes malpighiens, nous avons relevé des antécédents familiaux intéressants chez cinq malades :

* père décédé à 45 ans d'un cancer de l'oesophage
* père décédé d'un cancer de l'oesophage et soeur de leucémie
* père décédé d'un cancer de l'oesophage
* mère décédée à 38 ans d'un cancer intestinal
* frère décédé d'un cancer du larynx.

Mais, nous voyons également que tous ces malades sauf 1 étaient de gros buveurs et de gros fumeurs (voir grille des observations).

b) Recherche d'un facteur racial :

Dans notre étude, il y avait un Antillais, deux Nord-Africains, un Russe et un Polonais.

Dans la littérature étrangère il est admis qu'il n'y a pas de différences raciales. Certains peuples sont beaucoup plus atteints que d'autres : le cancer de l'oesophage est fréquent au TRANSKEI et au JAPON, rare au DANEMARK.

Dans ces cas, les différences sont attribuées aux effets de l'environnement.

Il faudrait une étude internationale des populations immigrées dans chaque nation, qui serait à comparer aux chiffres des populations d'origine. Pour l'instant, à part les rares foyers d'endémie* encore inexplicables, nous pouvons présumer qu'il existe peu de différences raciales pour la tumeur étudiée.

* TRANSKEI et KENTA .
(- le cancer de l'oesophage montre au TRANSKEI des caractères particuliers en dehors même de sa fréquence trés élevée : 250 cas sur 100 000 habitants contre 15 sur 100 000 environ pour la FRANCE qui a pourtant un des taux les plus élevés d'EUROPE. On a pu observer plusieurs cas dans un village et son absence complète dans les villages voisins. Parfois, mari et femme sont touchés.
- ce cancer est trés fréquent dans un rayon de 120 Km autour de KISUMU (province de NYANZA, au KENYA), puis son incidence tombe trés rapidement pour être pratiquement nulle au-delà d'un rayon de 150 Km. Un foyer semblable existe prés du mont KENYA.)

III°- ETUDE CRITIQUE DU ROLE DU TABAC -

a) Enoncé des résultats concernant le tabagisme seul chez nos malades :

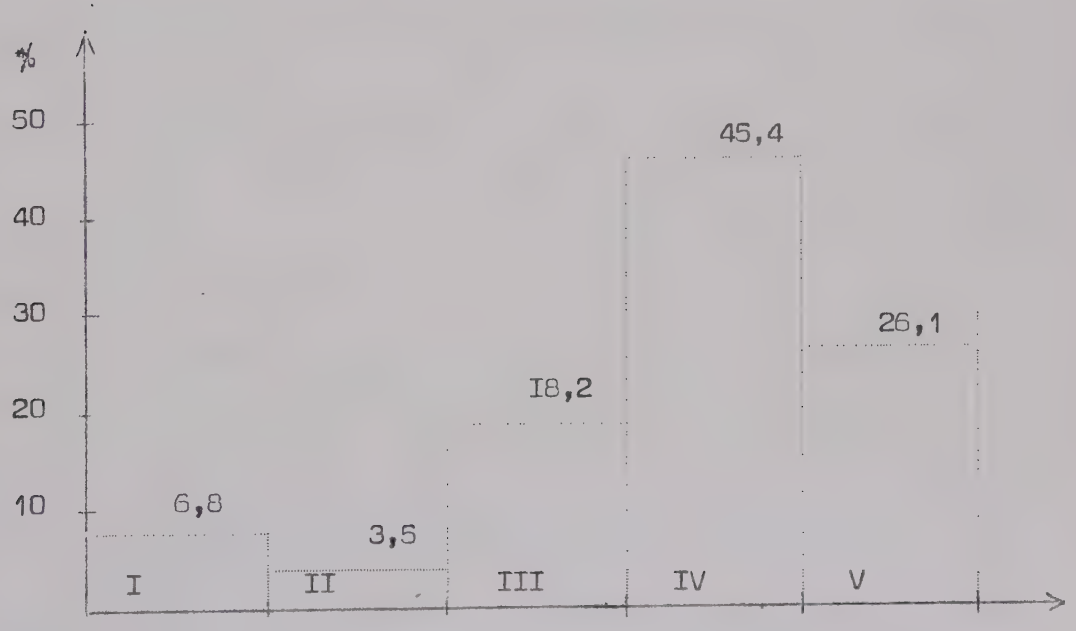
Chez nos 88 hommes atteints de cancer de l'oesophage, 82 d'entre eux étaient des fumeurs habituels, soit 93 % .

Chez les femmes, sur cinq malades, quatre consommaient régulièrement du tabac (la cinquième présentait une forme exophytique).

Nous avons classé nos malades en cinq groupes d'aprés des définitions communes à d'autres travaux :

* groupe I : non-fumeurs
* groupe II : petits fumeurs - moins de 10 cigarettes/jour
* groupe III : moyens fumeurs - de 10 à 19 cig./j.
* groupe IV : grands fumeurs - de 20 à 29 cig./j.
* groupe V : trés grands fumeurs - plus de 30 cig./j.

Nous présentons les résultats dans le graphique suivant:



- répartition des malades en cinq groupes selon leur consommation de tabac uniquement -

b) Premières constatations :

Il n'y a que 7 % environ de non fumeurs, ce qui est trés peu, surtout si on le compare (comme il sera développé plus loin) au pourcentage de la population valide qui, selon les évaluations, oscille autour de 20 % (+ou- 2 %).

Parmi les 93 % de fumeurs on est frappé par le trés gros contingent de grands fumeurs (IV+V) qui représente plus de 75 % des fumeurs. Là encore la différence est grande par rapport à une population témoin de fumeurs.

Signalons que SCHWARTZ et FLAMANT ont publié dans le journal de l'Institut National du Cancer des chiffres voisins :

97 % de fumeurs parmi 362 malades (K. Oes.)
83 % de fumeurs parmi 362 témoins

Nous allons maintenant comparer nos chiffres à une population témoin de 88 hommes de la Région Parisienne (enquête personnelle) puis dans un deuxième temps à des effectifs théoriques calculés d'aprés la population de 1807 témoins des travaux de SCHWARTZ etFLAMANT (1963).

c) Résultats de l'enquête sur le tabagisme dans la population :

Nous avons interrogé 88 hommes de la région Parisienne, de tous ages et de toutes professions, en essayant de respecter au maximum leslois des tirages au sort. Nous avons obtenu les résultats suivants, classés en cinq groupes de fumeurs comme pour nos malades :

* groupe I (non fumeurs) : 18 hommes soit 20 %
* groupe II (petits fumeurs) : 12 hommes soit 14 %
* groupe III (moyens fumeurs) : 23 hommes soit 26 %
* groupe IV (grands fumeurs) : 26 hommes soit 30 %
* groupe V (trés grands fumeurs) : 10 hommes soit 11 %

On peut constater que le pourcentage des grands fumeurs ne représente dans cette population que 47 %.

Ces différences observées appellent, pour être interprétables, une vérification par le calcul statistique.

d) Comparaison des deux consommations de tabac des populations de malades et de personnes interrogées :

Pour interpréter les différences que nous avons deja remarquées, nous allons appliquer le test de χ^2 (à la fin du fascicule, en appendice, se trouve un bref rappel des éléments de statistique qui allègeront la lecture de ce paragraphe et des suivants).

Le tableau N° 1 résume toutes les données :

Effectifs		0	1 à 9	10 à 19	20 à 29	30 et + (cig)
population	88	18	12	23	26	10
malades	88	6	3	16	40	23
Total :	176	24	15	39	66	33
Effectifs calculés :		12	7,5	19,5	33	16,5

Le calcul nous donne : $\chi^2 = 20,76$

nous lisons dans la table pour D.D.L.=4 :

$\chi^2 = 9,488$ pour $\alpha = 0,05$

$\chi^2 = 18,467$ pour $\alpha = 0,001$

La différence de consommation est donc hautement significative, et nous prenons un risque (α) inférieur à 1/1000 en affirmant que :

Les malades atteints de cancer de l'oesophage dans notre série, fument plus en moyenne que les hommes de la population témoin .

Peut-on en déduire que leur tabagisme a influencé le cours de leur maladie ? Ce premier résultat est en faveur de l'action du tabac.

e) Comparaison avec la consommation d'une population de 1435 personnes :

Pour corroborer les résultats précédents, nous allons comparer la consommation de tabac de nos malades à celle d'une

autre population témoin (1435 personnes) issue des travaux de SCHWARTZ et FLAMANT sur le cancer et le tabac (1963).

Le tableau N°2 résume les résultats de cette comparaison. Là-encore, les calculs montrent que la différence est hautement significative.

Pourtant, si l'on compare les pourcentages des deux populations témoins, on remarque qu'elles diffèrent en deux points.

Le calcul statistique (voir tableau N°3) montre que l'on a environ cinq chances sur cent pour que les populations soient identiques et donc issues de la même "urne".La raison en est l'important contingent de trés grands fumeurs dans notre population témoin. Cet exemple montre la difficulté d'établir des pourcentages théoriques pour comparer des caractères quantitatifs comme la consommation de tabac, si variable de plus, d'un jour sur l'autre chez le même sujet .

Il faut alors le secours des échantillons de grand nombre.

e) Analyse de l'age des malades :

Si le tabac est toxique, à quel age le cancer apparaît-il, pour une quantité quotidienne donnée de tabac ?

Nous avons tenté d'y répondre en faisant la moyenne d'age des différentes catégories de fumeurs parmi nos malades.

Nous obtenons les résultats suivants :

L'age moyen de nos 96 malades atteints de carcinome malpighien épidermoide est : **58,90 ans**

se répartissant comme suit :

6 non fumeurs = 60,66 ans

3 petits fumeurs = 62,00 ans

soit, en groupant ces deux catégories : **61,11 ans**

16 moyens fumeurs = 59,43 ans

4o gros fumeurs = 59,33 ans

23 trés gros fumeurs = **56,08 ans**

On voit donc que les non fumeurs et les petits fumeurs vivent en moyenne deux ans de plus que l'ensemble des malades

Tableau N°2 / Comparaison de la consommation de tabac de nos malades avec celle d'une grande population de témoins.

Effectifs	consommation en cig./j.	0	1 à 9	10 à 19	20 à 29	30 et +
Malades	88	6	3	16	40	23
Témoins	1347	256	287	398	341	65
Total :	1435	252	290	414	381	88
Effectifs calculés	malades	16,07	17,8	25,4	23,4	5,4
	témoins	245,93	272,2	388,6	357,6	82,6
vérification :		262,0	290,0	414,0	381,0	88,0

Le calcul nous donne : $\chi^2 = 97,23$

ce qui est hautement significatif pour un risque α inférieur à 0,001 .

Conclusion : la consommation de tabac observée dans notre série de malades est significativement supérieure à la consommation de tabac observée sur un grand nombre d'hommes de la population.

Tableau N°3 / Comparaison de la consommation de tabac des 88 personnes de notre enquête personnelle avec celle d'une grande population témoin.

Effectifs	consommation en cig./j.	0	1 à 9	10 à 19	20 à 29	30 et +
Témoins	88	18	12	23	26	10
Témoins	1347	256	287	398	341	65
Total :	1435	274	299	421	367	75
Effectifs calculés	88	16,8	18,3	25,8	22,5	4,6
	1347	257,2	280,7	395,2	344,5	70,4

Le calcul nous donne : $\chi^2 = 10,076$

la lecture de la table pour d.d.l.=4 donne :

$\alpha = 0,05 \Longrightarrow \chi^2 = 9,488$

$\alpha = 0,01 \Longrightarrow \chi^2 = 13,277$

Conclusion : On doit considérer les deux populations de témoins comme différentes, et cela pour un risque de 4 % environ .

que les trés grands fumeurs vivent deux ans de moins que l'ensemble des malades, soit quatre ans de moins qu'un petit fumeur.

Ces résultats sont probants, malheureusement, un calcul trés complexe de statistique, juge impartial, démontre que cet écart n'est pas significatif.

Notre échantillonnage de malades est trop petit (notamment les non et petits fumeurs, qu'il faut grouper en une seule catégorie pour la validité des calculs).

Nous ne pouvons donc pas, dans notre série, affirmer que chez les gros fumeurs le cancer de l'oesophage survient à un age moins avancé que pour un non fumeur, mais cette hypothèse reste à démontrer pour une autre étude.

Pour obtenir de tels résultats, il faudrait faire une étude prospective chez tous les malades atteints de cancer de l'oesophage venant consulter, en demandant systématiquement l'age de début du tabagisme, la quantité quotidienne de tabac avec ses principales variations dans l'existence.

On peut ainsi calculer pour chaque malade la quantité totale de cigarettes fumées dans son exisrence (comme nous l'avions fait lors de notre enquête personnelle dans la population.

En classant tous les cas on obtient alors une courbe de Gauss dont le pic traduit la quantité de tabac moyenne fumée par les cancéreux de l'oesophage. La même courbe est dressée pour des sujets témoins. Si la différence de position des pics est significative, la position du pic de consommation des malades traduit alors la quantité globale de tabac la plus susceptible de favoriser l'apparition du cancer.

Remarque sur la population témoin :

Si la population de malades est prise au hasard des contations, il faut au contraire s'efforcer de faire correspondre un témoin particulier à chaque malade, afin que tous les paramêtres (age, profession, milieu social, etc...) soient identiques. Dans ce cas, seul varie le paramêtre tabac.

On conçoit alors la difficulté d'une telle étude, qui est néanmoins la seule susceptible de donner des résultats irréfutables.

En effet, malgré nos efforts pour respecter au mieux dans notre sondage les lois du tirage au sort, notre population témoin n'a pas la même moyenne d'age (38 ans contre 60 ans) ni tout à fait le même milieu socio-professionnel.

Or , malgré les apparences, tous ces paramêtres peuvent influer sur la consommation de tabac d'un sujet, comme le montre parfaitement le tableau N°4, extrait des travaux de MM. SCHWARTZ et FLAMANT.

STATISTIQUES SUR LA CONSOMMATION DE TABAC D'UNE POPULATION DE 1807 TEMOINS EN FRANCE *

1807 cas fumeurs: 81 % moyenne quotidienne : 15,3

Rérartition selon les différents paramêtres :

a) type d'environnement :

	fumeurs	moy. quot.	% d'inhalation
- campagne :	77 %	15,3 cig./j.	39 %
- banlieue :	81 %	15,0	40 %
- ville :	81 %	15,5	42 %

b) selon situation de famille :

- célib.,veufs,div.	79 %	15,7 cig./j.	46 %
- mariés	82 %	15,0	38 %

c) selon profession :

- professions libér. cadres supérieurs	75 %	14,8 cig./j.	33 %
- cadres moyens employés	77 %	15,5	40 %
- travailleurs manuels	83 %	15,2	42 %
- professions agricoles	68 %	14,3	27 %

d) selon l'age :

- moins de 50 ans	407 cas	88 %	16,8 cig./j.	51 %
- de 50 à 59 ans	808 cas	82 %	15,4	43 %
- plus de 60 ans	592 cas	80 %	13,9	29 %

N.B. Les vérifications ont été effectuées et les différences observées sont significatives.

* extrait de l'article de MM. SCHWARTZ et FLAMANT du Journal de l'Institut National du Cancer (1967)

IV°- ETUDE CRITIQUE DU ROLE DE L'ALCOOL :

a) Enoncé des résultats concernant l'alcoolisme chez nos malades :

Le dépouillement des observations nous a montré que, sauf quelques rares exceptions, nos malades étaient également de trés gros buveurs.

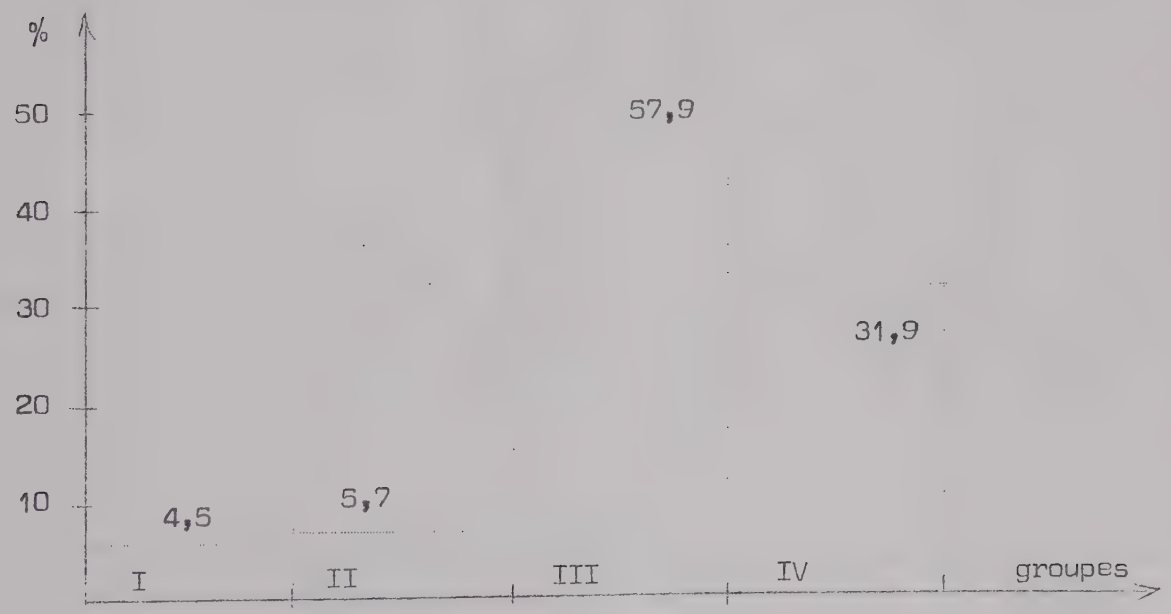
Chez nos 88 hommes atteints de cancer de l'oesophage,84 d'entre eux étaient des buveurs habituels, soit + de 95 %.

Chez les femmes, sur cinq malades, trois consommaient régulièrement de l'alcool (nous rappelons que l'une d'entre elles, ne buvant pas et ne fumant pas présentait une forme exophytique).

Nous avons classé nos malades en quatre groupes selon des définitions communes à d'autres travaux :

* groupe I : non buveurs
* groupe II : petits buveurs - moins de 50 cl de vin à 10°
* groupe III : moyens buveurs - de 50 à 200 cl
* groupe IV : gros buveurs - plus de 200 cl de vin à 10°

Nous présentons les résultats dans le graphique suivant :



- répartition des malades en quatre groupes selon leur consommation d'alcool uniquement -

b) Premières constatations :

Il n'y a que 4,5 % environ de non buveurs, ce qui est trés peu. Nous comparerons ce chiffre à celui d'une enquête sur 88 personnes interrogées dans la population (l'enquête a été menée simultanément à celle du tabac citée plus haut et la population est identique.)

Parmi les 95,5 % de buveurs, on constate le trés fort contingent de moyens buveurs. On peut s'étonner de ce que, comme pour le tabagisme, le dernier groupe ne constitue pas le plus nombreux.

Cela s'explique de deux manières :

- la consommation d'alcool est avouée avec plus de réticence que celle du tabac, et celle-ci est souvent minorée par la personne interrogée.
- les classes sont tout à fait arbitaires, et le groupe III couvre une trop large plage de consommations qui de ce fait ne traduit pas avec précision la répartition des malades.

La moyenne de consommation se situe autour de 140 à l'intérieur de ce groupe, et la plupart des malades qui le constitue sont donc déja de solides buveurs.

L'Académie de Médecine tolère 5 cl pour une femme et 7,5 cl d'alcool pur par jour pour un homme. Au-delà de ces chiffres on peut parler d'alcoolisme.

Selon ces définitions, nous devons considérer 75 de nos malades comme alcooliques.

Cette proportion est nettement supérieure à celle obtenue par MM. SCHWARTZ et DENOIX qui trouvent une proportion de 55 % d'alcooliques chez 2oo malades atteints de néoplasie oesophagienne contre 41 % seulement dans un groupe de 2oo témoins.

Nous avons interrogé 88 hommes de la Région Parisienne sur leur consommation d'alcool, afin de pouvoir comparer les chiffres que nous avons cités plus haut pour nos malades.

c) Résultats de l'enquête sur l'alcoolisme dans la population :

Comme pour notre série de malades, nous avons classé les individus en quatre groupes :

* groupe I (non buveurs) : 9 hommes soit 10 %
* groupe II (petits buveurs) : 33 hommes soit 37 %
* groupe III (moyens buveurs) : 39 hommes soit 44 %
* groupe IV (grands buveurs) : 7 hommes soit 9 %

On peut constater que les deux premiers groupes constituent 47 % de l'ensemble alors qu'ils n'atteignent que 10 % dans la population de malades. Par contre les grands buveurs sont faiblement représentés.

Ces premiers résultats plaident en faveur d'un excès d'alcoolisme chez nos malades, à condition qu'il y ait confirmation par le calcul statistique.

d) Comparaison des consommations d'alcool dans les deux populations de malades et de personnes interrogées :

Pour interpréter les différences que nous avons remarquées, il convient, comme pour le cas du tábac, d'appliquer le test du χ^2.

Le tableau N°5 résume toutes les données :

Effectifs / IE /	0	0 à 50	50 à 200	+ de 200
population 88	9	33	39	7
malades 88	4	5	51	26
Total : 176	13	38	90	33
effectifs calculés	6,5	19	45	16,5

Le calcul nous donne : $\chi^2 = 35,96$

La lecture de la table pour d.d.l.= 3 nous indique :

$\alpha = 0,05 \Longrightarrow \chi^2 = 7,815$

$\alpha = 0,001 \Longrightarrow \chi^2 = 16,266$

Les deux consommations d'alcool sont donc différentes pour un risque α inférieur à 1/1000.

Ce résultat étant hautement significatif, nous en déduisons que nos malades boivent plus dans l'ensemble que le reste de la population.

Nous pouvons donc penser que l'alcool joue un rôle actif, comme le tabac, dans la survenue du cancer de l'oesophage.

Ce rôle de l'alcool est déja connu, MM. SCHWARTZ et DENOIX l'ont déja mis en évidence dans leur travaux.

Il rend peut-être compte du fort pourcentage de cancers de l'oesophage dans les départements comme le Calvados.

Mais dans ces conditions, lequel de l'alcool ou du tabac joue le rôle le plus important ?

Cette question nous a amenés à consacrer le chapitre suivant à l'association alcool-tabac.

V°- ETUDE DE L'ASSOCIATION ALCOOL-TABAC -

Nous avons dans un deuxième temps classé nos malades selon leur double consommation d'alcool et de tabac.

Nous avons été frappés de l'extrême fréquence de cette association, comme le montre le tableau N°6 :

TABAC / ALCOOL	0	1 à 9	10 à 19	20 à 29	30 et +
0 cl	II 2	 0	I 1	 0	I 1
- de 50	 0	I 1	III 3	I 1	 0
50 à 200	III 3	II 2	IIIIII 6	++++++++++ 27	++++++++I 15
+ de 200	I 1	 0	IIIII 5	++++++ 12	IIIIIIII 8

Tableau N°6 : effectifs de nos malades selon leur double consommation d'alcool et de tabac -

On voit que la majorité des malades se retrouve dans les cases situées en bas et à droite, c'est-à-dire les cases correspondant aux consommations maxima d'alcool et de tabac.

Nous pouvons alors émettre l'hypothèse suivante :

- chez la même personne la consommation d'alcool est liée à celle du tabac,

- c'est-à-dire que l'habitude de boire entraine à fumer, et inversement,

- ou encore, en termes de Statistique, qu'il existe peut-être une corrélation entre l'indice éthyle et l'indice tabagique du malade.

C'est ce que nous avons tâché de démontrer.

Ce calcul, particulièrement long, ne sera pas reproduit et nous n'en donnons que les principaux résultats.

Le calcul du coefficient de corrélation r fournit :

$r = 0,3083$ pour un d.d.l. $88 - 2 = 86$

La lecture de la table donne :

$r = 0,2060$	pour	$= 0,05$	et d.d.l. = 90
$r = 0,2673$	pour	$= 0,01$	et d.d.l. = 90

Le coefficient r que nous avons calculé dépasse largement ces valeurs et par conséquent nous pouvons affirmer ce résultat trés important pour notre étude :

Dans notre série de malades atteints de carcinome malpighien épidermoide, les grands buveurs sont également des grands fumeurs et inversement.

Ce résultat est fondamental, car dés lors, il est impossible de faire la part de la responsabilité de l'alcool ou du tabac.

Notre conclusion est que le tabac joue un rôle incontestable dans l'apparition du cancer de l'oesophage, mais que ce sont surtout les alcoolo-tabagiques qui sont touchés, plus que les seuls tabagiques, ce qui tendrait à prouver que l'action concommittante de l'alcool est indispensable.

- C O N C L U S I O N -

Nous avons étudié les dossiers de 93 malades atteints de carcinome malpighien de l'oesophage (88 hommes et 5 femmes).

* 1° - Chez 5 malades semble se retrouver un facteur héréditaire, mais il ne paraît pas avoir influencé le cours de leur maladie plus que leur consommation d'alcool et de tabac

* 2° - Le tabac joue un rôle incontestable dans la génèse du cancer malpighien de l'oesophage : chez nos malades, 93 % étaient fumeurs habituels dont les 3/4 étaient grands fumeurs. Chez les femmes, 4 sur 5 fumaient.

Le contact des produits nocifs semble être assuré chez le grand fumeur par la déglutition continue de salive imprégnée des produits de combustion du tabac et du papier.

* 3° - L'alcool est lui aussi accusé : 95 % de nos malades étaient buveurs habituels, dont 85 % étaient de gros buveurs. Chez les femmes, 3 sur 5 buvaient.

Les hauts lieux de l'alcoolisme en France sont également ceux du cancer oesophagien (Calvados).

* 4° - Chez les grands intoxiqués, la consommation de tabac et celle de l'alcool sont liées, de telle sorte que presque tous nos malades gros fumeurs étaient gros buveurs et inversement (coefficient de corrélation $r = 0,3083$ pour un degré de liberté d.d.l. = 86)

Ce dernier fait nous empêche de conclure de manière formelle sur l'effet prépondérant de l'un ou l'autre toxique.

- APPENDICE -

(d'aprés : Eléments de Statistiques par D.SCHWARTZ et P.LAZAR *)

- Le Test de χ^2 et la comparaison de plusieurs répartitions observées - Problème général de la liaison entre deux caractères qualitatifs - Comparaison de deux pourcentages observés.

(rappel statistique)

Pour éprouver l'indépendance de deux variables qualitatives à partir du tableau de contingence à L lignes et C colonnes, on détermine d'abord pour chaque case l'effectif calculé dans l'hypothèse d'indépendance, qui est le produit du total de sa ligne par le total de sa colonne, divisé par le total général.

On forme ensuite : $\chi^2 = \sum \frac{(o-c)^2}{c}$

pour l'ensemble des cases et on cherche le risque correspondant donné par la table pour le nombre de degrés de liberté

$$d.d.l. = (L-1)(C-1)$$

Si $\alpha > 5$ %, il n'y a pas de liaison significative.

Si $\alpha \leqslant 5$ %, la liaison est significative et α mesure son degré de signification.

La méthode n'est valable que si tous les effectifs calculés égalent ou dépassent 5 (10 pour plus de rigueur).

Remarque : le test est d'autant plus significatif que le risque est plus petit ou χ^2 est plus grand.

La comparaison de deux pourcentages peut être effectuée par le test du χ^2 à partir du tableau de contingence 2x2. On calcule d'abord des effectifs théoriques par la méthode habituelle (total de ligne multiplié par total de colonne, divisé par total général), les 3 autres s'en déduisent par différence à partir des totaux de lignes et de colonnes.

On forme ensuite $\chi^2 = \sum \frac{(o-c)^2}{c}$

pour l'ensemble des 4 cases.

Si $\chi^2 < 3{,}84$ (pratiquement 4), la différence n'est pas significative à 5 %.

Si $\chi^2 \geqslant 3{,}84$ % (pratiquement 4), la différence est significative et le degré de signification est fixé par le risque lu dans la table de χ^2 pour 1 degré de liberté

(*aux Editions Médicales FLAMMARION, PARIS VI)

BIBLIOGRAPHIE

1° - DUBARRY J.J., FAIVRE J.J. et PILLEGRAND B.,

Digestive K. in the same familly- Cancerous predestination.

3rd World Congress of Gastro-Enterology

TOKIO 1966 VOL.I, 130-134 .

2° - SCHWARTZ D. et DENOIX P.

Recherche des localisations du cancer associées aux facteurs tabac et alcool, chez l'homme .

Bulletin Association Française d'Etude du Cancer

1957, 44 , 336.361 .

3° - FLAMANT R., DENOIX P. et SCHWARTZ P.

Journal of the National Cancer Institute 1961.

Results of a French Survey on the Role of Tobacco, Particulary inhalation, in different Cancer Sites.

4° - KOUCHNER G.

Epidémiologie et Diagnostic Précoce du Cancer

Revue des Sciences Médicales N° 186 T.I Nov 69

et N° 188 T III Mars 70.

5° - SCHWARTZ D. et LAZAR P.

Eléments de Statistiques à l'usage des Etudiants de Propédeutique Médicale.

FLAMMARION Ed.

- ERRATA -

* prière de bien vouloir lire :

- p. 18 et 19 à H1 : frère décédé à 45 ans d'un cancer de la trachée, à la place de pére décédé à 45 ans d'un cancer de l'oesophage.

- p. 24 paragraphe f) et non e) pour l'analyse de l'age des malades.

- p. 25 Tableau N°2 : 262 à la place de 252 dans le total de la colonne des non fumeurs.

Nous tenons à remercier tout particulièrement
Monsieur le Professeur SCHWARTZ et ses collaborateurs
qui ont eu la gentillesse de bien vouloir superviser
les résultats de nos calculs de statistique.